

IgG4相关性自身免疫性疾病合并糖尿病两例

杨柳*

南部战区总医院, 广东 广州 510010

摘要 : IgG4相关疾病 (IgG4-rd) 是一种自身免疫疾病, 首次于2003年发现^[1], 表现为自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎及腹膜后纤维化^[2]。如果未经过系统治疗, 不除外激素及免疫抑制药物治疗, IgG4-rd会导致局部器官的病理性改变甚至患者的死亡。本文回顾性分析我院收治的两例 IgG4-rd 合并糖尿病的临床病例和相关文献, 旨在提高对于相关疾病的有效救治和机制分析。

关键词 : 糖尿病; IgG4相关疾病; 生物制剂; 糖皮质激素

Two Cases of IGG4-Associated Autoimmune Disease Complicated with Diabetes Mellitus

Yang Liu*

Southern Theater Command General Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010

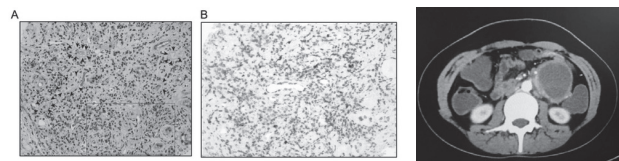
Abstract : IGG4-associated disease (IgG4-rd) is an autoimmune disease first identified in 2003^[1] and manifested as autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis and retroperitoneal fibrosis^[2]. Without systemic treatment, IgG4-rd can lead to pathological changes in local organs and even death in patients with the exception of hormonal and immunosuppressive drugs. In this paper, two clinical cases of IgG4-rd combined with diabetes mellitus and related literature were retrospectively analyzed in our hospital, in order to improve the effective treatment and mechanism analysis of related diseases.

Key words : diabetes mellitus; IGG4-related diseases; biologics; glucocorticoids

病例资料:

病例1 男性, 56岁; 因口干、多饮、多尿半年, 血糖控制不佳1月入院。患者于去年8月出现口干多饮等症状, 每日饮水大于3L伴夜尿增加, 体重下降约3kg, 当时测空腹血糖未予重视, 1月前因双侧肢体水肿麻木, 完善腹部MRI示: 腹膜后肿物病理, 考虑IgG4相关疾病, 予以甲泼尼龙及环磷酰胺调节免疫治疗, 随后诊断为“糖尿病”, 予以口服西格列汀二甲双胍治疗。后规律服药, 近1月, 口干明显加重, 测空腹血糖34mmol/L, 拟“糖尿病”收治入院。起病以来, 大便可, 小便可, 偶有泡沫尿, 体重下降约8kg。实验室及辅助检查: 血沉18.9mm/h、红细胞4.59、中性粒细胞 $6.65 \times 10^9/L$ 、白细胞 $8.25 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $228 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞%80.6%、血糖34.75mmol/L、谷草转氨酶18U/L、总胆固醇4.99mmol/L、尿素氮10.0mmol/L、甘油三酯2.17mmol/L、谷丙转氨酶99U/L、免疫球蛋白A2.53g/L、免疫球蛋白G11.40g/L、补体40.231g/L、免疫球蛋白M0.96g/L、补体31.13g/L、超敏C反应蛋白23.700mg/L、外院甲状腺超声: 弥漫性非均质病变, 肺部CT: 右下肺下叶磨玻璃样结节, 双肺实性结节, 右侧胸膜结节状增厚。腹膜后平扫+增强核磁: 腹膜后腹主动脉周围见不规则软组织肿块影, 病变向下延至两侧髂总血管周围, 增强后中度强化, 肿块包绕血管。铁蛋白349ug/L。TSH 4.68mIU/L TgAb > 4000.0IU/ml TPOAb 361IU/ml 抗 β_2 糖蛋白1抗体(+) 其余风湿免疫及肿瘤指标均正常。于外院行肿块切除术, 病理示: IgG4-rd, 外院予以托法替布联合环磷酰胺,

甲泼尼龙调节免疫治疗。入院后因随机血糖过高, 予以基础餐食胰岛素替代治疗, 完善空腹C肽0.39nmol/L, 餐后2小时C肽0.654nmol/L谷氨酸脱羧酶抗体0.83IU/ml、酪氨酸磷酸酶抗体<0.70IU/ml、胰岛素抗体0.16, 淀粉酶123.0U/L、脂肪酶35U/L, 主要表现为餐后血糖波动较大, 随血糖调整胰岛素计量。出院治疗上予以三餐前门冬胰岛素4U+甘精胰岛素6U注射治疗, 甲泼尼龙, 托法替布结合环磷酰胺抑制免疫。



病例2 女性, 70岁, 因“反复腹胀、腹痛半年, 再发加重1周”入院。既往体质差。发现高血压、糖尿病20年, 近期口服“苯磺酸氨氯地平、格列齐特、阿司匹林”, 间断皮下注射门冬胰岛素30注射液, 血压、血糖控制一般。2009年因脑梗塞致左侧肢体活动受限。否认肝炎等传染病史。否认药物、食物过敏史。2012年于外院行胆囊切除术; 2016年因“胰头占位”、幽门梗阻于外院医院行胃大部分切除+胃空肠端侧吻合术+胆总管-空肠吻合术+胰腺肿瘤消融治疗术。缘于2022年底开始反复出现腹胀、腹痛, 伴胸闷、气促, 双下肢水肿, 多次于当地医院住院就医, 完善检查提示“贫血、低蛋白血症、腹腔积液”。行腹腔穿刺引流术, 共抽出黄白色稍浑浊腹水100ml。辅助检查: 糖类抗原

* 作者简介: 杨柳1996.2 男, 汉族, 江苏高邮, 医师, 内分泌。

125 440.90U/ml、癌胚抗原 14.20ug/L；肾功能：肌酐 171 μ mol/L、尿素氮 11.9mmol/L、白蛋白 16.8g/l、总蛋白 49.7g/L；胆碱酯酶 1342U/L；腹水甲胎蛋白、癌胚抗原、腺苷脱氨酶未见异常。肝功能、心肌酶谱、电解质 7 项、甲胎蛋白、CA199、输血前八项等检测未见明显异常。彩超：右侧胸腔积液（上下径约 24mm）、腹水（最深位于耻骨联合上，前后径约 80mm）。血免疫球蛋白 G4 1357.7mg/L。胃镜检查：胃大部切除术后改变，食管各段形态及黏膜色泽正常，食管距门齿 20cm 以下有 1 条蓝色曲张静脉，呈串珠状，曲张静脉最大直径 0.5cm，红色征（-）。胃底未见曲张静脉；胃体黏膜光滑，蠕动良好，残胃黏膜光滑，无充血，未见溃疡及肿物，胃体后壁可见吻合口，吻合口黏膜充血、水肿，进入吻合口后可见两个管腔，左侧管腔进入后约 30cm 可见第二个吻合口，吻合口黏膜光滑，输入、输出袢未见明显异常；退镜至第一个吻合口，进入右侧管腔内，进镜约 20cm 可见盲端，盲端可见胰肠吻合口，未见占位。考虑 IgG4 相关性疾病，自身免疫性胰腺炎，伴发 2 型糖尿病。降糖药物：德谷胰岛素注射液 4u 皮下注射 1/日结合门冬胰岛素注射液 4U 皮下注射三餐前；

讨论：IgG4-rd 最常见的临床表现为可持续性免疫炎症和纤维化导致的肿块样病变，及周围气管受到压迫引起的气管功能障碍，最常累及的淋巴结，颌下腺，泪腺和胰腺^[3]。其明显的病理特征为：浆细胞大量浸润，闭塞性静脉炎和席纹状纤维化。^[4]根据 2011 年日本综合诊断标准和 ACR/EULAR 分类标准，必要时可参考特异性器官受累的诊断标准^[4]，主要为自身免疫性胰腺炎、IgG4 相关硬化性胆管炎的诊断标准^[3]。

两例患者均有肿瘤占位等明显症状，于医院就诊，后行穿刺或手术病理 IgG4 相关疾病。其中病例 1 患者可能为继发性糖尿病，病例 2 患者由于病史较长，外分泌功能较差，也存在因胰头占位行手术治疗情况，考虑是由免疫细胞浸润相关组织所致 IgG4

自身免疫性胰腺炎继发糖尿病，此类糖尿病患者胰岛功能较差，需胰岛素替代治疗。可以通过 PET/CT 诊断鉴别胰腺恶性肿瘤和 IgG4 相关疾病^[5, 6]，部分病例报告同样提示 PECT 是诊断 IgG4-rd 的有效方法。在我们病例 1 中，患者主要表现为下肢无力，即腹膜后占位，主要原因是增生组织压迫，患者完善腹部 MRI，示有腹膜后肿块，包绕血管，考虑存在侵袭性，完善病理示：IgG4-rd，目前，病理检查仍是这类患者的主要确诊方法^[7, 8]。张军对 34 例 IgG4-rd 的统计中^[8]，IgG4-rd 患者罹患糖尿病概率高于非 IgG4 患者，并发现 IgG4-rd 常见累及器官为胰腺（48.6%）。

部分目前 IgG4-rd 可通过糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂治疗。糖皮质激素作为 IgG4-rd 的一线治疗方案^[9]，对于大部分患者具有较好的治疗效果，治疗期间常因患者同时罹患自身免疫性胰腺炎导致罹患糖尿病风险加重。目前尚无关于糖皮质激素撤药及治疗时间的相关指南。在 IgG4-rd 复发风险较高时，可以联用改善病情的抗风湿药，如：吗替麦考酚酯和环磷酰胺等^[10]。一项列入 15 项研究 1169 例^[10, 11]患者的荟萃分析提示：联用糖皮质激素免疫抑制剂是的 IgG4-rd 的复发率下降和缓解率的上升。生物制剂治疗包括英夫利昔单抗，阿巴西普和利妥昔单抗。其中利妥昔单抗为第一例用于 IgG4-rd 的生物制剂，可以减轻由 CD4T 淋巴细胞分泌的细胞因子导致的组织损伤和纤维化。

目前暂无相关 IgG4-rd 继发糖尿病或者合并糖尿病有关文献治疗，仍需进一步观察自身免疫性胰腺炎合并 IgG4-rd 伴发糖尿病患者的糖尿病的起病年龄，胰岛功能及并发症。初发糖尿病患者如合并肿块局部压迫症状的情况，建议完善 PETCT，胰岛功能及外分泌腺功能，必要时可行病理学检查，筛查 IgG4-rd 疾病情况，同时记录患者糖皮质激素使用时间和剂量，观察减药后血糖变化情况。

参考文献

- [1] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease [J]. BMJ, 2020, 369: m1067.
- [2] Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bosch X, et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(12): 1203-1210.
- [3] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 21-30.
- [4] Deshpande V, Zen Y, Chan J K, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [5] Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(1): 86-96.
- [6] Zhang J, Chen H, Ma Y, et al. Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. [J]. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014, 41(8).
- [7] 田孝东, 杨尹默, 赵玉沛. 《中国胰腺癌诊治指南(2021)》解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(07): 754-757.
- [8] 张军. 37 例 IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 的临床特征分析 [D]. 吉林大学, 2021.
- [9] Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, et al. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(8): 575-585.
- [10] Omar D, Chen Y, Cong Y, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(4): 718-726.
- [11] Hart P A, Kamisawa T, Brugge W R, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis [J]. Gut, 2013, 62(12): 1771-1776.